



Серия «Биология. Экология»  
2023. Т. 44. С. 68–77  
Онлайн-доступ к журналу:  
<http://izvestiabiobio.isu.ru/ru>

---

---

ИЗВЕСТИЯ  
Иркутского  
государственного  
университета

---

---

Научная статья

УДК 612.8+57.024+577.112  
<https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.44.68>

## Изучение влияния пептидов продуктов пчеловодства на поведение крыс в условиях хронического стресса

С. В. Клыченков<sup>1</sup>, А. Д. Кручинина<sup>1</sup>, О. А. Левашова<sup>2</sup>, С. С. Гамзин<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

<sup>2</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО Минздрава России, г. Пенза, Россия

E-mail: 79048510599@ya.ru

**Аннотация.** Отмечается, что хронический стресс является одной из причин депрессии как заболевания. Подчеркивается, что различные повседневные факторы, накапливаясь, могут привести к формированию постоянного тревожного состояния и даже депрессии, в связи с чем поиск новых биологически активных молекул, имеющих анксиолитическое действие, является перспективным направлением исследований в биохимии и физиологии. В исследовании была экспериментально изучена анксиолитическая активность пептидов маточного молочка, трутневого расплода и пчелиного мёда молекулярной массой до 5 кДа. В поведенческих тестах «Открытое поле», «Вынужденное плавание» и «Тёмная/светлая комната» самцы крыс линии Wistar со сформированным состоянием хронического стресса, получавшие водные растворы изученных пептидов интраназально в концентрации 300 мкг/кг массы тела, демонстрируют сниженный уровень тревожного поведения и повышенное стремление к исследованию территории. Также показано, что приём пептидов не вызывал изменений в сывороточной концентрации АКТГ и кортикостерона.

**Ключевые слова:** пептиды продуктов пчеловодства, открытое поле, вынужденное плавание, пептиды маточного молочка, пептиды трутневого расплода, пептиды мёда, хронический стресс.

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-34-90050.

---

**Для цитирования:** Изучение влияния пептидов продуктов пчеловодства на поведение крыс в условиях хронического стресса / С. В. Клыченков, А. Д. Кручинина, О. А. Левашова, С. С. Гамзин // Известия Иркутского государственного университета. Серия Биология. Экология. 2023. Т. 44. С. 68–77. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.44.68>

---

Research article

## Effect of Peptides from Honeybee Products on Rats Behavior under Conditions of Chronic Stress

S. V. Klychenkov<sup>1</sup>, A. D. Kruchinina<sup>1</sup>, O. A. Levashova<sup>2</sup>, S. S. Gamzin<sup>\*</sup>

<sup>1</sup>Penza State University, Penza, Russian Federation

<sup>2</sup>Penza Institute of Advanced Medical Training – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation

**Abstract.** Chronic stress is one of the causes of depression. Various daily factors, accumulating, can lead to the formation of a constant state of stress and anxiety. In this study, we measured the ability of peptides of royal jelly, drone brood, and bee honey up to 5 kDa to reduce anxiety under chronic

---

© Клыченков С. В., Кручинина А. Д., Левашова О. А., Гамзин С. С., 2023

\*Полные сведения об авторах см. на последней странице статьи.  
For complete information about the authors, see the last page of the article.

stress conditions in male Wistar rats. To do this, the animals of the control and experimental groups were subjected to random stress factors for 14 days (2 factors per day), while simultaneously receiving 0.9% NaCl solution (control group) or aqueous solutions of the corresponding peptides intranasally at a concentration of 300 µg/kg of body weight (peptides were obtained by a combination of ultrafiltration, ion exchange chromatography and gel-filtration). After 14 days, the level of anxiety in animals of all groups was measured using such behavioral tests as “Open field”, “Forced swimming” and “Light-dark box”. It was found that in the OF test, animals treated with royal jelly and drone brood peptides show shorter freezing time, higher horizontal and vertical locomotor activity, spend more time on research activities and grooming; in the FST animals of the same groups spent more time actively swimming; in the LDB test animals of the same groups spent more time in the illuminated part of the experimental setup and crossed the border between the dark and light parts more times. The results indicate that rats treated with royal jelly and drone brood peptides have lower levels of stress and anxiety compared to animals that received 0.9% NaCl solution (control group) or a solution of bee honey peptides. After conducting behavioral tests, the animals were withdrawn from the experiment and the concentration of corticosterone and ACTH was determined in the blood serum. It was found that there is no any changes in hormone concentrations between rats from control or experimental groups. Probably, the peptides of drone brood and royal jelly have an anxiolytic effect, without affecting the work of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but acting through intracerebral molecular targets.

**Keywords:** beekeeping products peptides, open field, forced swimming, royal jelly peptides, drone brood peptides, honey peptides, chronic stress.

---

**For citation:** Klychenkov S.V., Kruchinina A.D., Levashova O.A., Gamzin S.S. Effect of Peptides from Honeybee Products on Rats Behavior under Conditions of Chronic Stress. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Biology. Ecology*, 2023, vol. 44, pp. 68-77. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.44.68> (in Russian)

---

## **Введение**

Стресс является неотъемлемой стороной существования любого организма. Различные внешние и внутренние стрессовые факторы приводят к запуску целого комплекса поведенческих и биохимических ответных реакций с целью адаптации или противодействия организма раздражителю. Главным органом млекопитающих и человека, который участвует в регуляции стрессовых реакций организма, является головной мозг, не только управляющий различными системами через эфферентные нейроны и гуморальную регуляцию (например, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось), но и регулирующий психоэмоциональную сферу (сложные формы поведения, такие как эмоции, самоконтроль и т. д.) [McEwen, Gianaros, 2011]. Такая форма генерализованной регуляции стрессового ответа позволяет более успешно ранжировать раздражители, тем самым уменьшая количество «ложных» срабатываний систем адаптации организма путём разумного анализа и градации факторов на стрессовые, умеренно-стрессовые и нестрессовые [Lazarus, Folkman, 1984]. С другой стороны, недостатком такой системы является появление психологических факторов стресса, не связанных с прямой угрозой организму (эмоциональный стресс, психологическая травма), их возникновение в некоторых случаях имеет исключительно «внутреннее» происхождение (самовнушение, низкая самооценка и т. д.). Дополнительно, темп современной жизни человека и различные глобальные негативные явления являются фоновыми, но всё же стрессовыми стимулами, которые в силу своей природы не оказывают немедленного воздействия на организм, но способны накапливаться и влиять на физическое и психологическое здо-

ровье [Головей, Муртазина, 2018]. Также известно, что хронический стресс и постоянное состояние тревоги способны вызывать депрессивные расстройства [Ross, Foster, Ionescu, 2017], поэтому либо устранение причины хронического стресса или тревожного состояния, либо приём анксиолитических препаратов позволяет в определённых случаях предотвратить возникновение депрессии.

За последние годы стало больше известно о роли пептидергической системы мозга в развитии депрессии. Установлено, например, что приём антидепрессантов влияет как на активность ферментов обмена нейрорегуляторных пептидов [Кручинина, Генгин, 2015], так и напрямую на концентрацию различных нейропептидов [Anisman, Merali, Hayley, 2008]. В последнее время также появляется всё больше сообщений об антидепрессивном действии различных пептидов, полученных из биологического сырья [Insulin-like growth factor-I ... , 2011], в том числе при интраназальном введении. Целью настоящей работы является изучение анксиолитической и антидепрессивной активности пептидов, выделенных из маточного молочка, трутневого расплода и пчелиного мёда, с использованием в качестве модельных животных крыс линии Wistar, находящихся в состоянии хронического стресса.

### ***Материалы и методы***

Очищенные водные растворы пептидов для эксперимента получены с использованием хроматографических методов [Клыченков, Кручинина, 2023]: водные растворы маточного молочка (10 %) и пчелиного мёда (30 %) либо гомогенат трутневого расплода (10 %) были пропущены через ультрафильтрационную мембрану Vivaflow (Sartorius, Германия) с порогом массы 5 кДа. Полученный фильтрат был очищен методом ионообменной хроматографии на микрокристаллической ДЭАЭ-целлюлозе (Reanal, Венгрия) и обессолен на колонке с сефадексом G-25 (Farmacia, Швеция).

Для исследований были использованы самцы крыс линии Wistar массой 190–210 г, содержащиеся согласно нормативам<sup>1</sup> до и в течение эксперимента в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, с чередованием 12-часовых периодов темноты и света, если условием эксперимента не было предусмотрено иное. Особям соответствующих опытных групп в течение эксперимента интраназально вводились водные растворы пептидов в объёме 8 мкл с концентрацией из расчёта 300 мкг/кг массы тела животного, особям контрольной группы вводили стерильный 0,9%-ный раствор NaCl в том же объёме в то же время, что и животным опытных групп.

Для формирования стойкого хронического состояния тревожности животные всех групп подвергались действию случайных стрессовых факторов на протяжении 14 дней от начала эксперимента (по 2 фактора в сутки): оставлению без воды на 24 ч, нарушению режима день/ночь (свет 24 ч), содержанию в темноте в течение 5 ч в период дня, иммобилизации на 50 мин, помещению клетки на 1D-шейкер (300 rpm), содержанию при 4 °С в течение

<sup>1</sup> ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. М. : Стандартинформ, 2019, 10 с.

60 мин, плаванию без возможности выбраться из сосуда с водой в течение 5 мин. Перед началом стрессирования утром животным в одно и то же время суток вводились растворы исследуемых пептидов либо 0,9%-ный раствор NaCl.

На 15-е сут после воздействия одного стрессового фактора в первой половине дня, во второй половине был проведён тест «Открытое поле»: животных опытных и контрольных групп на 10 мин помещали в центр радиальной арены ( $d = 97$  см,  $h = 42$  см), разделённой на сектора, и фиксировали на видеозапись такие формы поведения, как время нахождения в 1-й и 2-й третях арены, замирание (freezing), горизонтальная двигательная активность (climbing – вставание на задние лапы с опорой на стенки арены, и rearing – вставание на задние лапы без опоры), норковый рефлекс (исследование отверстий в полу арены) и груминг (короткий – умывание только мордочки и ушей, и длительный – чистка всего тела). Арена после каждого животного протиралась бумажной салфеткой, смоченной 96%-м этанолом, для удаления запахов и дезинфекции.

На 16-е сут вместо очередного стрессового воздействия был проведён тест «Вынужденное плавание» по Порсолту [Миронов, 2012]: животных всех групп помещали на 7 мин в стеклянный сосуд с водой (уровень воды 40 см, температура 24 °C) и замеряли время, проведённое за активным плаванием (попытки выбраться из установки, когда животное скребёт лапами по стенкам сосуда). Каждое животное после теста находилось в обогреваемом и сухом месте для исключения возникновения заболеваний, вода в сосуде заменялась после очередного животного.

На 17-е сут после введения пептидов был проведён тест «Тёмная/светлая комната»: крыс помещали в опытную установку, состоящую из двух отсеков 30×30×30 см каждый, разделённых непрозрачной перегородкой с отверстием 10×10 см посередине. Один отсек сверху открыт и ярко освещён (интенсивность света >700 люкс), второй полностью закрыт и изнутри отделан чёрным матовым материалом. Животное помещалось в открытый отсек, в течение 7 мин выполнялась видеозапись его поведения. Учитываемыми параметрами было время, проведённое в освещённой части установки, и число переходов через перегородку.

Во всех случаях тестирование было проведено в отдельном помещении, не соединённом с помещением, в котором содержались животные до и в течение эксперимента. До начала каждого теста крысы были оставлены в клетке-переноске на 10 мин для акклиматизации к новому помещению. Во время того или иного теста не допускалось воздействия на животных раздражающих факторов (громкие звуки, вспышки света и пр.).

На 18-е сут после очередного введения растворов пептидов продуктов пчеловодства животные были выведены из эксперимента, образцы их крови собраны в стерильные вакуумные пробирки и использованы для определения уровня кортикостерона и АКТГ методом ИФА с применением коммерческих наборов.

Полученные экспериментальные данные статистически обработаны с использованием ПО LibreOffice Calc и пакета библиотек R: были рассчитаны средние величины соответствующих значений, величина стандартного от-

клонения для каждого среднего и  $U$ -критерий Манна – Уитни для опытных групп при сравнении с контролем (достоверным считалось значение  $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

**Тест «Открытое поле».** Анализ представленных на рис. 1 и 2 данных по изучению поведения животных в «Открытом поле» позволяет сказать, что при длительном стрессовом воздействии у крыс контрольной группы вырабатывается состояние тревожности, о чём свидетельствуют снижение вертикальной и горизонтальной двигательной активности, уменьшение времени, проведённое за исследовательским поведением (норковый рефлекс), и увеличение времени короткого груминга и замирания, что рассматривается как стрессовые формы поведения [Breed, 2015]. Животные, получавшие пептиды маточного молочка и трутневого расплода, демонстрируют более выраженную горизонтальную и вертикальную двигательную активность, больше времени тратят на исследовательское поведение и ощущают себя более комфортно в новых условиях тестовой арены, что также выражается в значительно уменьшенном времени замирания, увеличенном времени груминга и большей доле его длительного типа, в то время как аналогичные показатели животных, получавших пептиды пчелиного мёда, статистически не отличаются от таковых животных контрольной группы.

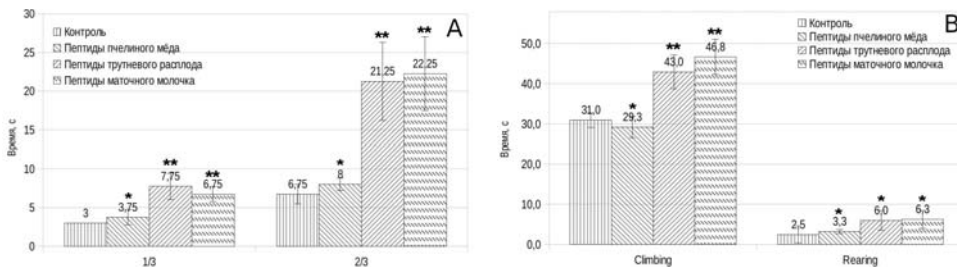


Рис. 1. Различные параметры двигательной активности: А – время нахождения в первой и второй третях арены – горизонтальная двигательная активность; В – время, проведённое за исследовательской активностью (climbing – вставание на задние лапы с опорой на стенки арены, rearing – без опоры) – вертикальная двигательная активность (\*\* –  $p < 0,05$ , \* –  $p > 0,05$ )

**Тест «Вынужденное плавание».** Результаты теста (рис. 3) показывают, что животные контрольной группы и группы, получавшей пептиды пчелиного мёда, демонстрируют сниженное время активного плавания по сравнению с животными групп, получавших пептиды трутневого расплода и маточного молочка. Тест «Вынужденное плавание» является классическим тестом для изучения антидепрессивной активности различных соединений на стадии доклинических исследований и в сочетании с моделью хронического стресса, аналогичной применённой в данном исследовании, считается адекватной моделью стрессового состояния. Сниженное время активного плавания свидетельствует, что животные испытывают больший стресс, чем те, что плавают активнее, так как помещение крыс в сосуд с водой при невозможности выбраться является угрожающим жизни явлением и вводит животных в

сильное стрессовое состояние [The forced swim ... , 2015]. Увеличение времени активного плавания означает, что животные, получавшие пептиды трутневого расплода и маточного молочка, имеют меньший уровень тревожности и большую стрессоустойчивость.

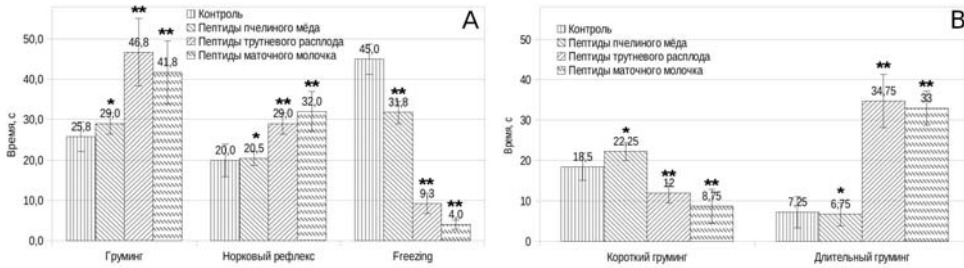


Рис. 2. Время, потраченное на различные формы поведения: А – груминг – суммарное время, проведённое за чисткой тела, норковый рефлекс – время, проведённое за исследованием отверстий в полу arenas, freezing – время, потраченное на замирания; В – распределение суммарного времени груминга на короткий (только чистка мордочки и за ушами) и длительный (чистка всего тела) (\*\* –  $p < 0,05$ , \* –  $p > 0,05$ )

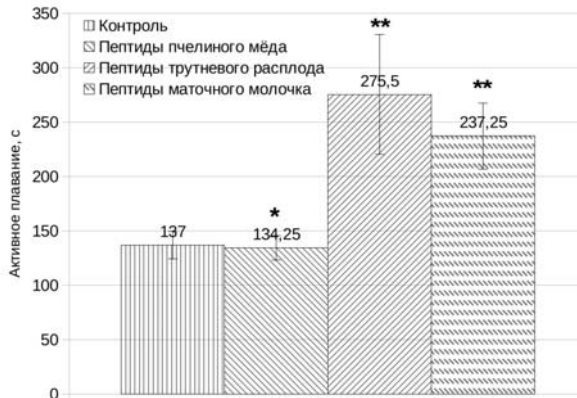


Рис. 3. Время активного плавания в условиях теста «Вынужденное плавание»

*Тест «Тёмная/светлая комната».* Результаты теста представлены на рис. 4. Увеличение времени нахождения в светлой части установки и количества переходов у животных, получавших пептиды маточного молочка и трутневого расплода, свидетельствует, что их приём уменьшает тревожность испытуемых животных. Крысы из группы контроля и получавшие пептиды пчелиного мёда, демонстрируют повышенный уровень тревожности, так как они более восприимчивы к яркому освещению светлой части установки как к стрессовому фактору и стараются избегать его, находясь дольше в тёмной части и минимизируя количество переходов, подавляя исследовательское поведение [Kuleskaya, Voikar, 2014].

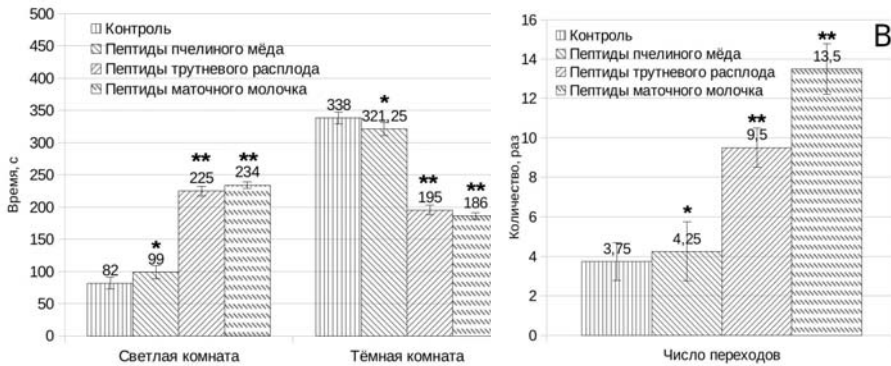


Рис. 4. Результаты теста «Тёмная/светлая комната»: А – время нахождения животных в светлой и тёмной частях опытной установки; В – число переходов из тёмной части в светлую и обратно (\*\* –  $p < 0,05$ , \* –  $p > 0,05$ )

*Уровень кортикостерона и АКТГ.* Результаты измерения уровня основных стрессовых гормонов в крови грызунов – кортикостерона и АКТГ – представлены на рис. 5.

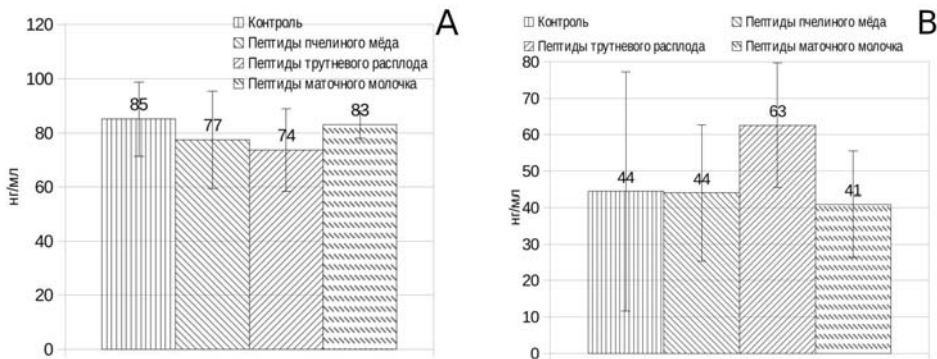


Рис. 5. Уровни стрессовых гормонов в сыворотке крови экспериментальных животных: А – кортикостерон; В – АКТГ

Полученные значения концентраций гормонов не столь однозначно отражают снижение стресса, как результаты поведенческих тестов, так как не было зарегистрировано статистически значимых отличий между животными контрольной и опытных групп. По-видимому, наблюдаемое снижение тревожности и общего уровня стресса у животных, получавших пептиды маточного молочка и трутневого расплода, не зависит от работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а является следствием работы иных механизмов, например модификации характера работы пептидергической системы через изменение активности ферментов, вовлечённых в процессинг нейропептидов.

В целом полученные данные о снижении уровня тревожности и стресса под действием пептидов маточного молочка и трутневого расплода согласуются с уже имеющимися сообщениями о подобной активности других пептидов, полученных из животного и растительного сырья. Например, гидролитические пептиды белков молока, куриных яиц и сои при пероральном или внутрибрюшинном введении оказывают в том числе и анксиолитическое действие [Food protein-derived ... , 2021]. Предполагается, что действие подобных пептидов связано с работой энтеральной нервной системы, а сигналы в мозг передаются по блуждающему нерву [Anxiety, depression, ..., 2018]. Также было открыто, что подобные пептиды, полученные из растительного сырья, оказывают влияние на моноаминовую систему мозга [Muzishige, 2021]. В нашем исследовании пептиды вводились интраназально, что, во-первых, позволило избежать воздействия пищеварительных ферментов на вводимые молекулы, во-вторых, увеличить биодоступность, так как интраназальный способ введения характеризуется более оптимальной схемой доставки молекул в ЦНС в силу анатомических особенностей строения обонятельной системы [Evaluation of intranasal ... , 2018]. Не исключено, что вводимые пептиды оказывают влияние на различные внутримозговые молекулярные мишени и, таким образом, меняют восприятие стрессовых факторов экспериментальных животных и ответ на них.

### **Заключение**

В ходе проведённого эксперимента с применением нескольких поведенческих тестов было установлено, что пептиды маточного молочка и трутневого расплода при интраназальном введении в концентрации 300 мкг/кг массы тела уменьшают стрессовое поведение самцов крыс линии Wistar в условиях хронического стресса. Во всех тестах показано, что интраназальный приём данных пептидов снижает тревожность и повышает исследовательскую активность по сравнению с животными контрольной группы. Установлено также, что на уровень основных стрессовых гормонов – кортикостерона и АКТГ – в сыворотке крови приём пептидов не влияет. Статистически значимого влияния пептидов пчелиного мёда на поведение животных выявлено не было.

### **Список литературы**

- Головей Л. А., Муртазина И. Р. К вопросу о психофизиологических и личностных факторах восприятия повседневных стрессов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Акмеология образования. Психология развития. 2018. Т. 7. № 2(26). С. 137–142. <https://doi.org/10.18500/2304-9790-2018-7-2-136-142>
- Клыченков С. В., Кручинина А. Д. Способ выделения и очистки низкомолекулярных пептидов из продуктов пчеловодства с использованием хроматографических методов // Сорбционные и хроматографические процессы. 2023. Т. 23, № 1. С. 107–115. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/10998>
- Кручинина А. Д., Генгин М. Т. Влияние ребоксетина на активность карбоксипептидазы E в нервной ткани крыс // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 5. С. 657–660. <https://doi.org/10.18097/PBMC20156105657>
- Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М. : Гриф и К, 2012. 944 с.
- Anisman H., Merali Z., Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders // Progress in Neurobiology. 2008. Vol. 85. Is. 1. P. 1–74. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.01.004>



Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides / G. Lach, H. Schellekens, T. G. Dinan, J. F. Cryan // *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15, N 1. P. 36–59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>

Breed M. D. *Animal behavior*. Cambridge, MA: Academic Press, 2015. 546 p.

Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting / F. Erdő, L. B. Bors, D. Farkas, A. Bajza, S. Gizurarson // *Brain Res. Bull.* 2018. Vol. 143. P. 155–170. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.10.009>

Food protein-derived anxiolytic peptides: their potential role in anxiety management / Z. Hafeez, S. Benoit, C. Cakir-Kiefer, A. Dary, L. Miclo // *Food & Function*. 2021. Is. 4. P. 1415–1431. <https://doi.org/10.1039/D0FO02432E>

Insulin-like growth factor-I peptides act centrally to decrease depression-like behavior of mice treated intraperitoneally with lipopolysaccharide / S.-E. Park, M. Lawson, R. Dantzer, K. W. Kelley, R. H. McCusker // *J. Neuroinflamm.* 2011. Vol. 8. 179 (2011). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-179>

Kuleskaya N., Voikar V. Assessment of mouse anxiety-like behavior in the light-dark box and open-field arena: role of equipment and procedure // *Physiol. Behav.* 2014. Vol. 133. P. 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.006>

Lazarus R. S., Folkman S. *Stress, Appraisal and Coping*. NY: Springer-Verlag, 1984. 456 c.

McEwen B. S., Gianaros P. J. Stress- and Allostatics-Induced Brain Plasticity // *An. Rev. Med.* 2011. Vol. 62. P. 431–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>

Mizushige T. Neuromodulatory peptides: Orally active anxiolytic-like and antidepressant-like peptides derived from dietary plant proteins // *Peptides*. 2021. Vol. 142. P. 170569. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170569>

Ross R. A., Foster S. L., Ionescu D. F. The Role of Chronic Stress in Anxious Depression // *Chronic Stress*. 2017. Vol. 1. <https://doi.org/10.1177/2470547016689472>

The forced swim test as a model of depressive-like behavior / R. Yankelevitch-Yahav, M. Franko, A. Huly, R. Doron // *JoVE Journal*. 2015. Vol. 97. e52587. <https://doi.org/10.3791/52587>

## References

Golovey L.A., Murtazina I.R. K voprosu o psikhofiziologicheskikh i lichnostnykh faktorakh vospriyatiya povsednevnykh stressov [On the issue of psychophysiological and personal factors of perception of everyday stressors]. *Izvestiya of Saratov University. Educational Acmeology. Developmental Psychology*, 2018, vol. 7, no. 2(26), pp. 137-142. <https://doi.org/10.18500/2304-9790-2018-7-2-136-142> (in Russian)

Klychenkov S.V., Kruchinina A.D. Sposob vydeleniya i ochistki nizkomolekuljarnykh peptidov iz produktov pchelovodstva s ispolzovaniem hromatograficheskikh metodov [Isolation and purification method of low molecular weight peptides from bee products using chromatographic methods]. *Sorbcionnye i hromatograficheskie processy* [Sorption and chromatographic processes], 2023, vol. 23, no. 1, pp. 107-115. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/10998> (in Russian)

Kruchinina A.D., Gengina M.T. Vliyanie reboksetina na aktivnost karboksipeptidazy E v nernoy tkani krysa [Effect of reboxetine on activity of carboxypeptidase E in the nerve tissue of rats]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biochemistry (Moscow) Suppl. Ser. B: Biomedical Chemistry], 2015, vol. 61, no. 5, pp. 657-660. <https://dx.doi.org/10.18097/PBMC20156105657> (in Russian)

Mironov A. N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast pervaya* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One]. Moscow, Grif Publ., 2012. 994 p. (in Russian)

Anisman H., Merali Z., Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 2008, vol. 85, is. 1, pp. 1-74. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.01.004> (in Russian)

Lach G., Schellekens H., Dinan T.G., Cryan J.F. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*, 2018, vol. 15(1), pp. 36-59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>

Breed M. D. *Animal behavior*. Cambridge, MA, Academic Press, 2015, 546 p.

Erdő F., Bors L.B., Farkas D., Bajza A., Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res. Bull.*, 2018, vol. 143, pp. 155-170. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.10.009>

Hafeez Z., Benoit S., Cakir-Kiefer C., Dary A., Mielo L.. Food protein-derived anxiolytic peptides: their potential role in anxiety management. *Food & Function*. 2021, is. 4, pp. 1415-1431. <https://doi.org/10.1039/D0FO02432E>

Park S.-E., Lawson M., Dantzer R., Kelley K.W., McCusker R.H. Insulin-like growth factor-I peptides act centrally to decrease depression-like behavior of mice treated intraperitoneally with lipopolysaccharide. *J. Neuroinflamm.*, 2011, vol. 8, 179 (2011). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-179>

Kuleskaya N., Voikar V.. Assessment of mouse anxiety-like behavior in the light-dark box and open-field arena: role of equipment and procedure. *Physiol. Behav.*, 2014, vol. 133, pp. 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.006>

Lazarus R. S, Folkman S. *Stress, Appraisal and Coping*. NY: Springer-Verlag, 1984. 456 p.

McEwen B. S., Gianaros P. J. Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Ann. Rev. Med.*, 2011, vol. 62, pp. 431-445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>

Mizushige T. Neuromodulatory peptides: Orally active anxiolytic-like and antidepressant-like peptides derived from dietary plant proteins. *Peptides*, 2021, vol. 142, p. 170569. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170569>

Ross R.A., Foster S.L., Ionescu D.F. The Role of Chronic Stress in Anxious Depression. *Chronic Stress*, 2017, vol. 1. <https://doi.org/10.1177/2470547016689472>

Yankelevitch-Yahav R., Franko M., Huly A., Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *JoVE Journal*, 2015, vol. 97, e52587. <https://doi.org/10.3791/52587>

#### Сведения об авторах

#### Information about the authors

##### **Клыченков Сергей Викторович**

старший преподаватель  
Пензенский государственный университет  
Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40  
e-mail: 79048510599@ya.ru

##### **Klychenkov Sergey Viktorovich**

Senior Lecturer  
Penza State University  
40, Krasnaya st., Penza, 440026,  
Russian Federation  
e-mail: 79048510599@ya.ru

##### **Кручинина Анастасия Дмитриевна**

кандидат биологических наук,  
доцент кафедры  
Пензенский государственный университет  
Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40  
e-mail: a.d.kruchinina@mail.ru

##### **Kruchinina Anastasia Dmitrievna**

Candidate of Sciences (Biology),  
Associate Professor of the Department  
Penza State University  
40, Krasnaya st., Penza, 440026,  
Russian Federation  
e-mail: a.d.kruchinina@mail.ru

##### **Левашова Ольга Анатольевна**

кандидат биологических наук, доцент  
старший научный сотрудник  
Пензенский институт усовершенствования  
врачей – филиал РМАНПО Минздрава РФ  
Россия, 440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8А  
e-mail: kld@piuv.ru

##### **Levashova Olga Anatolyevna**

Candidate of Sciences (Biology),  
Assistant Professor  
Senior Research Scientist  
Penza Institute of Advanced Medical Training –  
Branch of Russian Medical Academy of  
Continuing Professional Education  
8A, Stasov st., Penza, 440060,  
Russian Federation  
e-mail: kld@piuv.ru

##### **Гамзин Сергей Сергеевич**

кандидат биологических наук,  
доцент  
Пензенский государственный университет  
Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40  
e-mail: s.s.gamzin@yandex.ru

##### **Gamzin Sergey Sergeevich**

Candidate of Science (Biology)  
Associate Professor  
Penza State University  
40, Krasnaya st., Penza, 440026  
Russian Federation  
e-mail: s.s.gamzin@yandex.ru